



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102786448 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201210281508. 4

WO 2008068170 A1, 2008. 06. 12, 全文 .

(22) 申请日 2012. 08. 09

WO 2009146871 A1, 2009. 12. 10, 全文 .

(73) 专利权人 深圳万乐药业有限公司

审查员 韩文

地址 518029 广东省深圳市福田区八卦三路  
万乐药业大厦

(72) 发明人 钱建彬 张广明 秦怀伟 朱勇  
肖阳

(51) Int. Cl.

C07C 311/21 (2006. 01)

C07C 303/40 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 0230879 A2, 2002. 04. 18, 全文 .

GB 2378179 A, 2003. 02. 05, 说明书第 49-50  
页实施例 62-64, 第 42-44 页实施例 48-52.

CN 101868446 A, 2010. 10. 20, 全文 .

CN 102531972 A, 2012. 07. 04, 全文 .

EP 2093292 A2, 2009. 08. 26, 全文 .

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

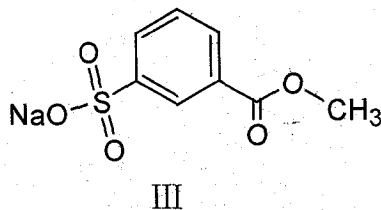
一种合成 belinostat 的方法

(57) 摘要

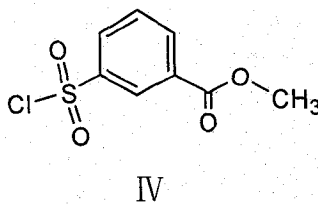
本发明提供了一种合成 belinostat 的方法, 特别是式 II 所示的中间体的方法, 该方法以间羧基苯磺酸为原料, 经过 6 步反应得到中间体 II, 可参考现有技术进一步合成 belinostat。本发明的方法所用试剂价廉易得, 降低了成本, 避开使用发烟硫酸等危险试剂, 降低了安全隐患和环境污染, 操作简便, 中间体的纯化均采用重结晶的方法, 避免了使用费时费力的柱色谱纯化, 且每步反应的中间体形态为固体, 便于操作和检测, 适合工业化生产。

1. 一种合成的 belinostat 的方法,其特征在于,中间体式 II 化合物的合成包含如下步骤:

a) 以间羧基苯磺酸钠为起始原料进行酯化反应得到化合物 III

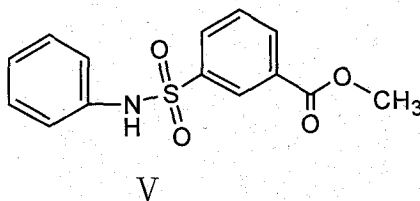


b) 式 III 化合物进行氯化反应得到化合物 IV



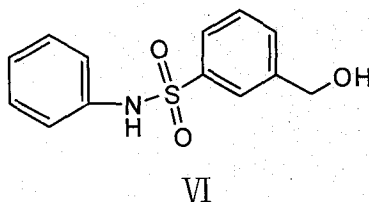
其中氯化试剂为三氯氧磷;

c) 化合物 IV 与苯胺结合得到化合物 V

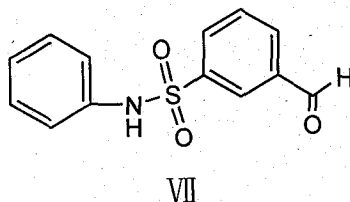


其中采用甲苯为反应溶剂,采用苯胺做缚酸剂;

d) 化合物 V 经还原得到化合物 VI

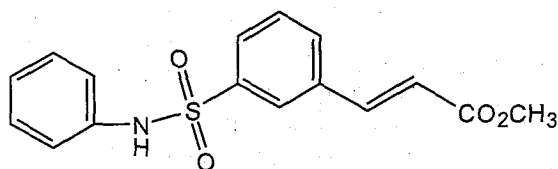


e) 化合物 VI 氧化成化合物 VII



其中采用硅胶负载的沙瑞特试剂为氧化剂,二氯甲烷、四氢呋喃或三氯甲烷为反应溶剂;

f) 化合物 VII 与磷酰基乙酸三甲酯缩合得到式 II 化合物



II

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤a)的酯化试剂为浓盐酸和无水甲醇。
3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤d)的还原试剂为无水氯化锂和硼氢化物,所述硼氢化物选自硼氢化钾或硼氢化钠。
4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,步骤d)所述硼氢化物为硼氢化钾。
5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤e)的溶剂为二氯甲烷。
6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤f)溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、二甲氧基乙烷,采用氢化钠、氢化钾、叔丁醇钾或二异丙基氨基锂作为碱试剂。
7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,步骤f)溶剂为四氢呋喃,碱试剂为氢化钠。
8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤f)采用甲醇、乙醇或异丙醇作为重结晶溶剂。

## 一种合成 belinostat 的方法

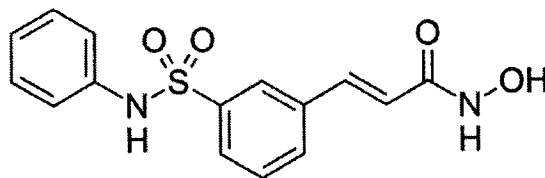
## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,进一步涉及一种合成抗癌药 belinostat 的方法。

## 背景技术

[0002] belinostat 是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACI)。组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的过度表达或异常调控会使组蛋白过度去乙酰化,使染色质被重塑为抑制转录的构型,引起相应基因表达下降,导致癌变的产生,因此对 HDAC 的抑制作用被认为是具有发展前景的抗癌药物靶标。belinostat 是小分子氧脞酸盐类的 HDACI,最早由 topotarget 公司开发,目前已进入针对多种癌症的二期临床试验。belinostat 化学名为 (E)-N-羟基-3-(3-苯基氨基磺酰基苯基)丙烯酰胺,其结构式为:

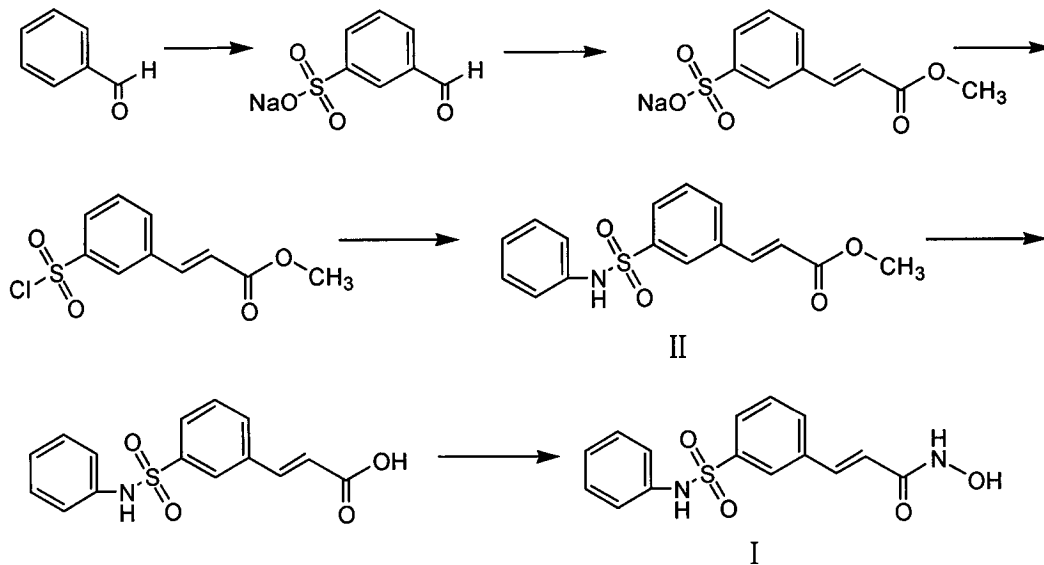
[0003]



I

[0004] 该化合物首次公开于国际专利 W00230879,其中该化合物的合成路线为:

[0005]

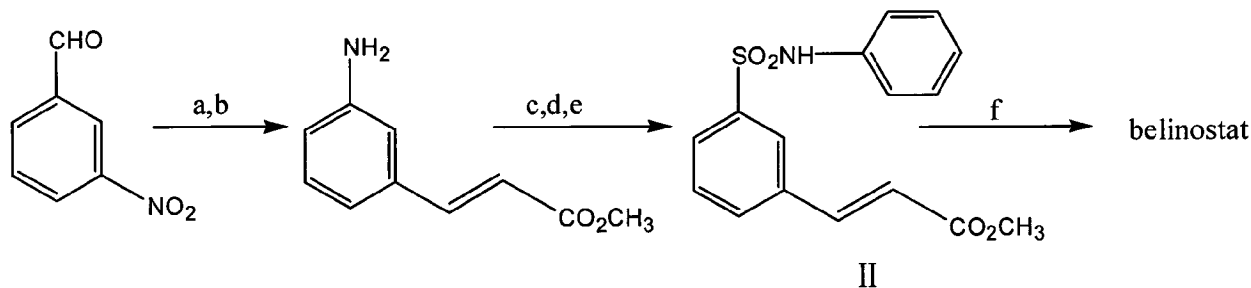


I

[0006] 该方法反应路线第一步的磺化反应要用到发烟硫酸,发烟硫酸遇水、有机物和氧化剂易引起爆炸,有强烈腐蚀性,储存、运输、使用均存在很大的危险性及严重的安全隐患,同时大量使用发烟硫酸也存在严重的环境污染。

[0007] Synthetic Communications, 40 :2520-2524, 2010 公开了 belinostat 的另一种合成方法,其合成路线为:

[0008]



[0009] 该方法的步骤 c 采用了重氮化反应,步骤 e 的磺化反应采用的是通  $\text{SO}_2$  气,重氮化和通  $\text{SO}_2$  气体在大规模生产中存在很大的安全隐患,因此该方法不适合工业化。

[0010] 上述两种方法中的关键中间体为式 II 所示的化合物,需要寻找更适合的式 II 化合物的合成方法来进一步合成抗癌药 belinostat (式 I 化合物)。

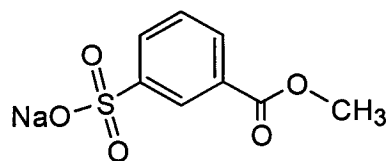
### 发明内容

[0011] 本发明提供了一种合成 belinostat 的方法,该方法起始原料廉价易得,不使用危险试剂,工艺环保且适合工业化生产。

[0012] 本发明提供了一种合成的 belinostat 的方法,其特征在于,中间体式 II 化合物的合成包含如下步骤:

[0013] a) 以间羧基苯磺酸钠为起始原料进行酯化反应得到化合物 III

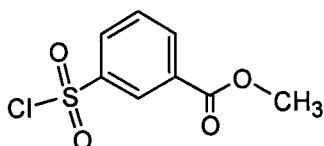
[0014]



III

[0015] b) 化合物 III 进行氯化反应得到化合物 IV

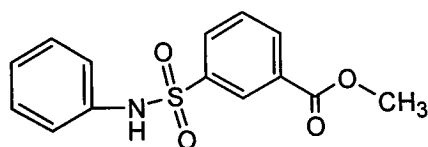
[0016]



IV

[0017] c) 化合物 IV 与苯胺结合得到化合物 V

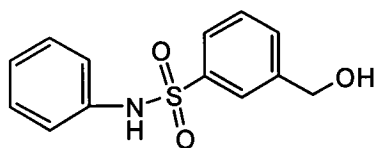
[0018]



V

[0019] d) 化合物 V 经还原得到化合物 VI

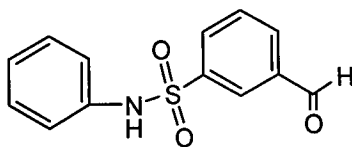
[0020]



VI

[0021] e) 化合物 VI 氧化成化合物 VII

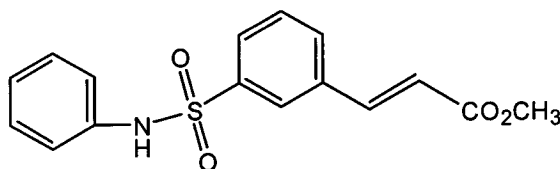
[0022]



VII

[0023] f) 化合物 VII 与磷酰基乙酸三甲酯缩合得到式 II 化合物

[0024]



II

[0025] 其中,步骤 a) 酯化试剂为浓盐酸和无水甲醇,将羧基成甲酯加以保护,成甲酯是最经济,最易操作的保护基,本领域技术人员也可选择用其他的保护基替换,如乙基,叔丁基,苄基等;

[0026] 步骤 b) 的氯化试剂可选自三氯氧磷、氯化亚砷、五氯化磷,本发明的方法选用了三氯氧磷,三氯氧磷的用量为化合物 III 的 4 倍至 10 倍(体积/重量比),但以 5 倍为最佳;

[0027] 步骤 c) 的溶剂为乙腈和水的混合溶剂、二氯甲烷或甲苯,优选甲苯作为溶剂,缚酸剂可选自无水碳酸氢钠、无水碳酸钠、无水碳酸钾、三乙胺、苯胺,本发明直接采用反应物苯胺作为缚酸剂,简化了后处理,苯胺的与化合物 IV 的摩尔比为 1.5 ~ 3 : 1,优选 2 倍;

[0028] 步骤 d) 的还原试剂为无水氯化锂和硼氢化物,硼氢化物选自硼氢化钾或硼氢化钠,优选硼氢化钾;

[0029] 步骤 e) 将羟基氧化成醛基,常用的氧化剂包括氯铬酸吡啶(PCC)、氯重铬酸吡啶(PDC)、重铬酸钾、二氧化锰、科林斯试剂等,本发明经试验后选择沙瑞特试剂即吸附于硅胶上 PCC 的作为氧化剂进行氧化反应,该沙瑞特试剂以硅胶为载体,预先将 PCC 吸附于硅胶上,然后再作为氧化剂使用,这样能够提高氧化效率和便于后处理,本发明使用的 PCC 负载量为每克硅胶上负载 PCC1.25g;氧化反应溶剂可选自二氯甲烷、四氢呋喃、三氯甲烷,优选二氯甲烷;

[0030] 步骤 f) 缩合反应反应溶剂可选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、二甲氧基乙烷,优选四氢呋喃,碱试剂可选择氢化钠、氢化钾、叔丁醇钾、二异丙基氨基锂(LDA),优选氢化钠,磷酰基乙酸三甲酯与化合物 VII 的摩尔比为 1.5 ~ 1 : 1,优选 1.1 : 1,化合物 VII 粗品的重结晶可采用甲醇、乙醇或异丙醇作为溶剂。

[0031] 本发明提供了一种合成 belinostat 的方法,特别是式 II 所示的中间体的方法,该

方法以间羧基苯磺酸为原料,经过 6 步反应得到中间体式 II 化合物,可参考现有技术进一步合成 belinostat(式 I 化合物)。本发明的方法所用试剂价廉易得,降低了成本,避开使用发烟硫酸等危险试剂,降低了安全隐患和环境污染,操作简便,中间体的纯化均采用重结晶的方法,避免了使用费时费力的柱色谱纯化,且每步反应的中间体形态为固体,便于操作和检测,适合工业化生产。

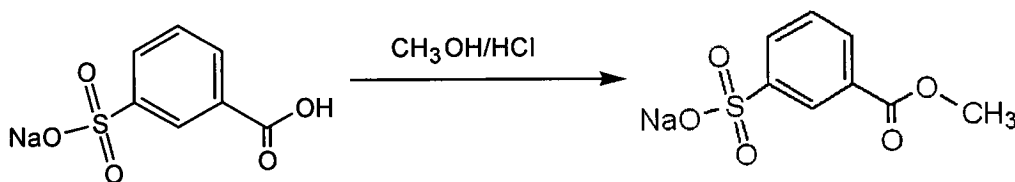
[0032] 下面结合具体实施方式的实施例对本发明做进一步说明。

### 具体实施方式

[0033] 实施例一式 II 所示的 belinostat 中间体的制备

[0034] 步骤 a): 化合物 III 的制备

[0035]

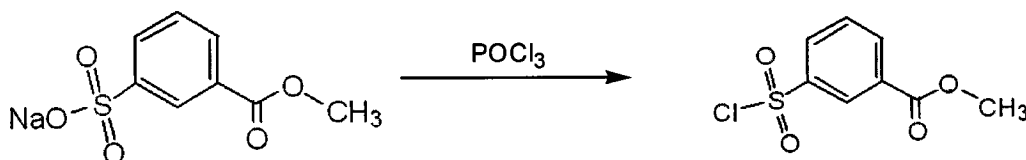


III

[0036] 将间羧基苯磺酸钠 (224g, 1mol)、无水甲醇 (2300g)、浓盐酸 (188.6g) 回流反应 3-5 小时,过滤,滤液加入无水碳酸氢钠粉末 (200g),搅拌 1 小时,过滤,弃滤渣,滤液浓缩,浓缩物加入甲醇 (2000g),于室温下搅拌 30 分钟,过滤,滤液浓缩至干,80℃干燥 4 小时,得白色固体化合物 III 147g,收率 61.8%。

[0037] 步骤 b): 化合物 IV 的制备

[0038]



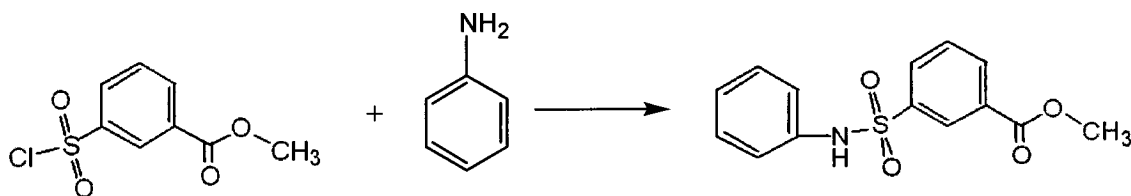
III

IV

[0039] 化合物 III (50g, 0.21mol)、三氯氧磷 (250mL) 回流 2-6 小时,反应毕,冷却至 0-5℃,缓慢加入冰水中,搅拌 2 小时后过滤,得褐色固体化合物 IV 40 克,由于化合物 IV 不稳定,不干燥直接投入下一步反应。

[0040] 步骤 c): 化合物 V 的制备

[0041]



IV

V

[0042] 将苯胺 (5.58g, 0.06mol) 和甲苯 30mL 加入反应器中,搅拌溶解,步骤 b) 所得化合物 IV (7.05g, 0.03mol) 溶于甲苯 60 毫升中,于室温下滴加入反应器中,加毕,于室温下搅拌

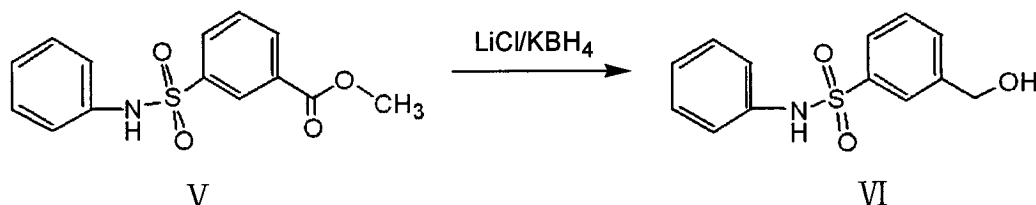
1-2 小时,反应毕,过滤,固体用水洗涤,再用甲苯重结晶,50℃干燥 4 小时,得白色晶体化合物 V6.0g,收率 73%。mp :144.4-145.2℃。

[0043]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :3.92(s, 3H) ;6.80(br. s, 1H) ;7.06-7.09(m, 2H) ;7.11-7.15(m, 1H) ;7.22-7.26(m, 2H) ;7.51(t, J = 7.8Hz, 1H) ;7.90-7.93(dt, J = 1.2, 7.8Hz, 1H) ;8.18-8.21(dt, J = 1.4, 7.8Hz, 1H) ;8.48(t, J = 1.6Hz, 1H)。

[0044] IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3243, 3198, 3081, 2953, 1705, 1438, 1345, 766, 702, 681 $\text{cm}^{-1}$ 。

[0045] 步骤 d) :化合物 VI 的制备

[0046]



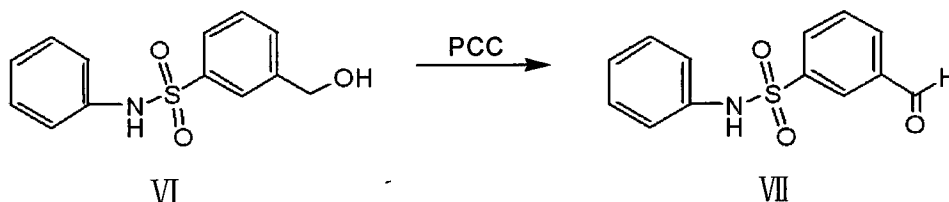
[0047] 将无水氯化锂 2.32g、硼氢化钾 2.96g、THF50mL 加入反应器中,搅拌均匀,将化合物 V(8g,0.027mol) 溶解于 7mL 四氢呋喃中,缓慢滴入反应器,加热回流 5 小时,反应毕,加入水 40mL 和乙酸乙酯 40mL,搅拌半小时,静置分层,有机层用 40mL 水洗涤,减压浓缩得粗品,粗品用甲苯重结晶,固体 50℃干燥 4 小时,得白色结晶化合物 VI6.82g,收率 90.0%。mp :98.2-98.6℃。

[0048]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  :4.53(s, 2H) ;5.39(s, 1H) ;6.99-7.03(m, 1H) ;7.08-7.11(m, 2H) ;7.19-7.24(m, 2H) ;7.45-7.52(m, 2H) ;7.61-7.63(dt, J = 1.8, 7.4Hz, 1H) ;7.79(br. s, 1H) ;10.26(s, 1H)。

[0049] IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3453, 3130, 2964, 1488, 1151, 1031, 757, 688 $\text{cm}^{-1}$ 。

[0050] 步骤 e) :化合物 VII 的制备

[0051]



[0052] 化合物 VI(7.5g,0.028mol) 加入 7ml 丙酮溶解后,加入二氯甲烷 60mL,于室温下加入 PCC 硅胶负载物 20g,于室温下搅拌 12-24 小时,反应毕,过滤,滤液精制分层,弃水层,有机相用 30mL5%碳酸氢钠水溶液洗涤后,减压蒸干得粗品,粗品用甲苯重结晶,50℃干燥 8 小时,得类白色结晶化合物 VII4.7g,收率 62.7%。mp :128.1-128.5℃。

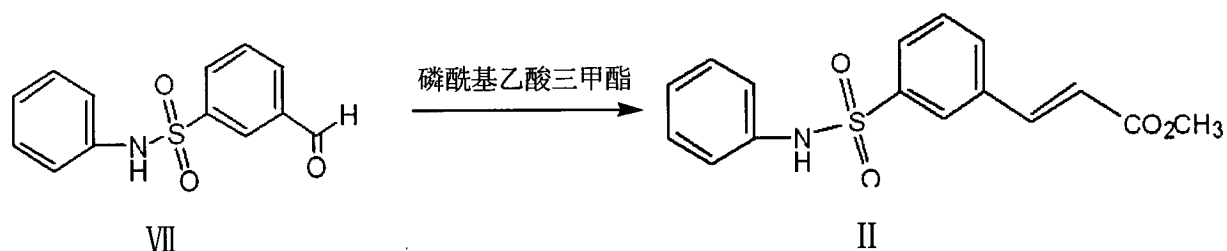
[0053]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :7.08-7.15(m, 4H) ;7.23-7.27(m, 2H) ;7.60-7.64(t, J = 7.7Hz, 1H) ;8.00(d, J = 7.6Hz, 1H) ;8.04(d, J = 7.6Hz, 1H) ;8.30(br. s, 1H) ;10.00(s, 1H)。

[0054] IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3213, 3059, 2964, 2829, 1687, 1480, 1348, 1159, 1082, 758, 679 $\text{cm}^{-1}$ 。

[0055] 步骤 f) :式 II 化合物的制备

[0056]





[0057] 磷酸基乙酸三甲酯 (2.93g, 0.0161mol) 加入反应器中, 加入 THF 30mL, 搅拌溶解, 冷至  $-5-0^{\circ}\text{C}$ , 加入氢化钠 (0.8g, 含量 80%), 加毕, 搅拌 10-20 分钟, 滴加入化合物 VII (4g, 0.0156mol) 和 THF (20mL) 的溶液, 于室温下搅拌 1-4 小时, 反应毕, 滴加 10% 氯化铵水溶液 50mL, 然后加入 50mL 乙酸乙酯, 搅拌 30min 后静置分层, 弃水层, 有机相减压浓缩得粗品, 粗品用 60mL 甲醇重结晶,  $50^{\circ}\text{C}$  干燥 8 小时, 得白色结晶化合物 II 3.6g, 收率 75%。mp:  $152.0-152.5^{\circ}\text{C}$ 。

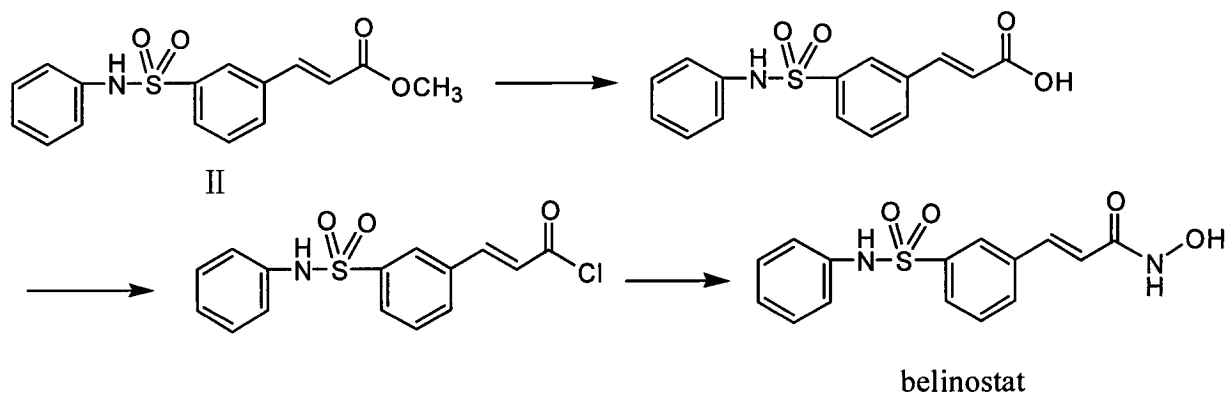
[0058]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 3.81 (s, 3H); 6.40 (d,  $J = 16.0\text{Hz}$ , 1H); 6.79 (br. s, 1H); 7.08 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H); 7.14 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H); 7.24 (m, 2H); 7.46 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H); 7.61 (d,  $J = 16.0\text{Hz}$ , 1H); 7.64 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H); 7.75 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H); 7.89 (br. s, 1H)。

[0059] IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3172, 3081, 2954, 2849, 1698, 1475, 1345, 1157, 773, 714, 677  $\text{cm}^{-1}$ 。

[0060] 实施例二: belinostat (式 I 化合物) 的制备

[0061] 反应式:

[0062]



[0063] 操作方法:

[0064] 式 II 化合物 (4.0g) 加入反应器中, 加入甲醇 30mL, 搅拌溶解, 加入 1M 氢氧化钠水液 (38mL), 于室温下搅拌过夜, 反应毕, 加入乙酸乙酯 (10mL)、水 (20mL), 搅拌 5 分钟, 分相, 弃乙酸乙酯相, 水相用 10% 盐酸酸化至 pH2, 于室温下搅拌 30 分钟, 过滤, 水洗, 干燥, 得水解产物 3.1g, 收率 81.6%。

[0065] 将水解产物 (3.0g) 加入反应器中, 加入二氯甲烷 (53.2g), 搅拌溶解, 于室温下加入草酰氯 (2.8mL, 0.0032mol), 加入 1 滴 DMF, 回流 1 小时, 浓缩, 残留物溶于 THF (30mL) 备用, 另取一反应瓶加入盐酸羟胺 (3.5g, 0.05mol)、THF (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (40mL), 该混合液于室温下搅拌 10 分钟, 然后备用液加入, 于室温下搅拌 1 小时, 反应毕, 于  $-$  室温下加入乙酸乙酯 (50mL)、2M 盐酸 (50mL), 搅拌 5 分钟, 分相, 弃水相, 有机层用水洗, 饱和盐水洗, 干燥、过滤、浓缩, 得 belinostat 粗品, 用乙酸乙酯重结晶,  $50^{\circ}\text{C}$  干燥 8 小时, 得白色结晶 2.6g, 收率 83.8%。

[0066]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  :6.50 (1H, d,  $J = 16.0\text{Hz}$ ) ;7.07 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H) ;7.16 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H) ;7.25 (m, 2H) ;7.45 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H) ;7.60 (d,  $J = 15.9\text{Hz}$ , 1H) ;7.62 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H) ;7.75 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H) ;7.88 (br. s, 1H) ;9.17 (br s, 1H) ;10.35 (s, 1H) ;10.82ppm (br s, 1H) 。